

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller

**ÜBER DEN EINFLUSS
VON CHLORPROMAZIN UND
POLAMIVET^{WZ}
AUF AUGENBEWEGUNGEN
UND HERZFREQUENZ DES HUNDES**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Reineke

Tierarzt aus Dortmund

Berlin 1964

Journal-Nr. 470

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller

**ÜBER DEN EINFLUSS
VON CHLORPROMAZIN UND
POLAMIVET^{WZ}
AUF AUGENBEWEGUNGEN
UND HERZFREQUENZ DES HUNDES**



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gerhard Reineke

Tierarzt aus Dortmund

Berlin 1964

Journal-Nr. 470

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin

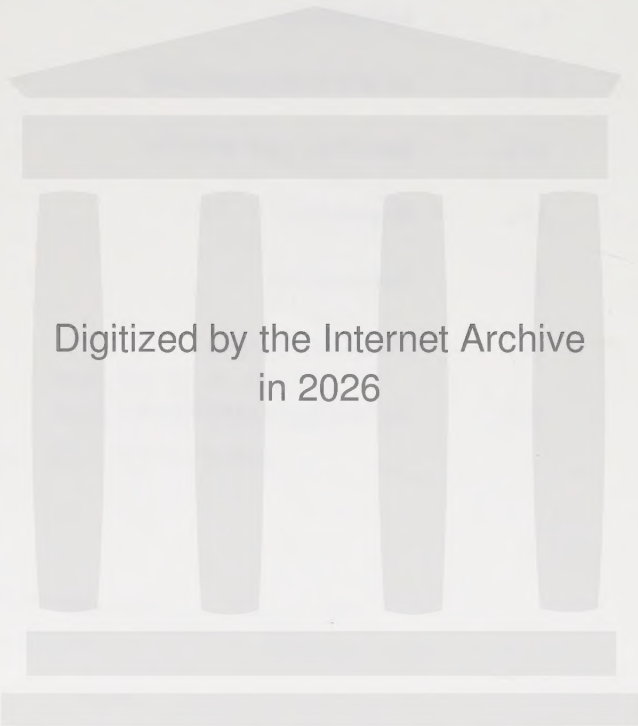


Dekan: Prof. Dr. H. -J. Heidrich
Referent: Prof. Dr. L. Felix Müller
Korreferent: Prof. Dr. G. Wittke

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1964
Tag der Promotion: 1. Dezember 1964

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

- I. Einleitung
- II. Literaturbesprechung
- III. Material und Methode
- IV. Ergebnisse
- V. Diskussion
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

In der klinischen Routine zieht man zur Beurteilung der Schmerzausschaltung bei operativen Eingriffen neben dem Lidreflex vor allem Schmerz- und Bewegungsreaktionen heran. Die tägliche Erfahrung lehrt, daß eine Verfeinerung und Ergänzung dieser Prüfungsverfahren durch empfindliche und registrierbare Kriterien zur Bestimmung der Anaesthesie wünschenswert wäre, da die übliche Beurteilung der Toleranz besonders bei Anwendung der neueren Arzneimittel trügerisch ist.

Der subjektiv empfundene Schmerz ist objektiv nicht meßbar. Wohl aber kann man Reaktionen auf einen Reiz und ihr Nachlassen nach pharmakologischer Beeinflussung objektiv erfassen. Es bieten sich dazu die Augenbewegungen und die Herzfrequenz an, die beide als empfindliche Anzeiger für den Reaktionsverlust durch die Anaesthesie gelten (KILLIAN und WEESE, 14). Aufgabe dieser Untersuchungen sollte es sein, die Brauchbarkeit dieser Kriterien zur Ermittlung der Ruhigstellung gleichsam stellvertretend für die Schmerzausschaltung durch die in der Klinik üblichen Analgetika und Sedativa Polamivet^{WZ} und Chlorpromazin in Hinblick auf eine Narkoseüberwachung am Hund zu prüfen.

II. Literaturbesprechung

Von den Phenothiazinderivaten hat in der Veterinärmedizin das Chlorpromazin (N-(3'-Dimethylaminopropyl)-3-chlorphenothiazin (als Hydrochlorid)), in Deutschland unter dem Warenzeichen "Megaphen" bekannt, häufig Anwendung gefunden. FRITSCH hat in zahlreichen Versuchen seine Wirkung an fast allen Haustieren untersucht (6,7,8). Das Hauptziel seiner und der Arbeiten anderer (3,17) war es, die sedative Wirkung des Arzneimittels genauer kennenzulernen. Der sedative Effekt von Megaphen wird durch seine Wirkung auf die retikuläre Substanz des Hirnstammes ausgelöst, was CARRERAS und Mitarb., zitiert nach KÄEMMERER (13), an Hand von elektroencephalographischen Untersuchungen folgern. CERLETTI und TAESCHLER (3) erklären diese Eigenschaft dadurch, daß die Phenothiazine zentral adrenolytisch wirken. Adrenalin und andere zentral wirksame Sympathicomimetica rufen eine elektroencephalographisch fassbare Weckreaktion (arousal reaction) hervor, indem sie auf die für die Wachhaltefunktion wesentlichen Strukturen der Formatio reticularis einwirken. Diese arousal reaction wird durch Megaphen gehemmt. Neben der sedativen Wirkung verringert Megaphen zentral und peripher den Stoffwechsel, dadurch sinkt die Körpertemperatur (LABORIT, 17).

Von Bedeutung bei Megaphen ist ein sehr starker zentraler antiemetischer Effekt. So verhindern 2 mg/kg Megaphen sbc. vollkommen das durch 0,1 mg/kg Apomorphin beim Hund ausgelöste Erbrechen (COURVOISIER, FOURNEL, DUCRUT, KOLSKY und KOETSCHET, 4). Wegen dieser Eigenschaften wird Chlorpromazin gern zur Praemedikation einer Anaesthetie verwendet. Durch die sedative Wirkung wird der Erregungszustand der Tiere vor der Anaesthetie vermindert, die Stoffwechselsenkung verstärkt den Einfluß des Anaesthetikums (LABORIT, 17), und schließlich wird auf den antiemetischen Effekt großer Wert gelegt. So beobachtete GRAVES (9) in über 100 Fällen einer Barbitursäurenarkose bei Hunden, denen vorher Chlorpromazin injiziert worden war, weder vor noch nach der Narkose

einen Vomitus.

Besonders bewährt hat sich Megaphen zur Prämedikation bei einer Ruhigstellung mit Polamivet^{WZ} (FRITSCH, 7).

Das Methadonchlorid Polamidon^{WZ} wurde 1949 von BERGE und MÜLLER (2) in die Veterinärmedizin eingeführt.

Als eine morphinähnliche Verbindung hat es einen Angriffspunkt in der Hirnrinde (SCHAUMANN, 21).

Nach der Ansicht von BERGE und MÜLLER wirken zentral dämpfende Mittel auf den Stoffwechsel der Gehirnzellen dadurch, daß sie die für die Oxydation von Kohlenhydraten notwendigen Enzyme blockieren, inaktivieren oder hemmen. Die klinischen Erscheinungen der Polamidonwirkung sind ausführlich von BERGE und MÜLLER (2) und von KNOBLAUCH und KRAUSE (15) untersucht und beschrieben worden. Übereinstimmend stellen beide Untersuchungen einen Pulsfrequenzabfall fest. Sofort nach der Injektion sinkt die Frequenz um durchschnittlich 47% und bleibt für zwei bis drei Stunden auf diesem Niveau. Die Qualität des Pulses ist dabei gleichmäßig und regelmäßig. Die Temperatur sinkt nach einer Polamidoninjektion innerhalb von 1-5 Stunden um 1,2 bis 3,1°C. Sie stellt sich erst nach dem Abklingen der Polamidonwirkung wieder auf den Normalwert ein.

Charakteristisch ist der Einfluß auf die Atmung.

Kurz nach der Injektion tritt oft eine kurze Frequenzsteigerung ein, die sich klinisch als Hecheln äußert.

Danach wird die Atmung gehemmt und erreicht in ca.

1 Stunde ihre tiefsten Werte. KNOBLAUCH und KRAUSE (15) weisen noch besonders auf ein periodisches Atmen hin. Zwischen beiden Untersuchungen bestehen große Unterschiede in der Angabe der toxischen Dosis. BERGE und MÜLLER (2) injizierten 10 mg/kg i.v. und beobachteten starke tonisch-klonische Krämpfe und Konvulsionen am ganzen Tierkörper. Diese Krämpfe traten anfallsweise auf und wurden besonders durch äußere Reize ausgelöst. KNOBLAUCH und KRAUSE (15) beobachteten bei einem Hund die gleichen Symptome nach 20 mg/kg Polamidon i.v. injiziert, während ein zweiter Hund bei der gleichen

Dosis 80 Minuten nach der Injektion in einem Anfall starb.

KNOBLAUCH und KRAUSE (15) heben besonders die Nebenwirkungen des Polamidons wie Bradycardie, Hecheln und Salivation hervor. Sie erklären diese Wirkung mit einer Übererregung des Vaguszentrums. In ihren Versuchen konnten sie mit 0,025 mg/kg Atropin i.v. injiziert die ihnen bedenklich erscheinenden Nebenwirkungen des Polamidons auf das vegetative Nervensystem beseitigen. Auf die Ergebnisse dieser Versuche ist es sicherlich auch zurückzuführen, daß dem Polamidon das vagolytische Präparat 9980 (Diphenylpiperidinoäthylacetamidhydrochlorid) vom Hersteller zugefügt wird (MÜLLER, LETTOW, FINDEISEN, 19). Die Kombination des Polamidons mit diesem atropinartigen Körper ist als Polamivet^{WZ} im Handel. 1 ml Polamivet enthält 0,125 mg der vagusdämpfenden Komponente.

Um die Wirkung ruhigstellender Mittel zu prüfen, sind in den letzten Jahren viele Methoden entwickelt worden. Dabei tritt immer die Schwierigkeit auf, daß der Schmerz subjektiv empfunden wird und daher im Tierversuch kein exaktes Kriterium darstellt (THER, 23). KOLL und REFFERT (16) meinen zu Recht, die Wirkung dieser Mittel eigentlich nur am Menschen prüfen zu können.

Trotz dieses Einwandes sind im Tierversuch Methoden ausgearbeitet worden, die heute für die Beurteilung schmerzstillender Mittel ebenso bedeutungsvoll sind wie die klinischen Untersuchungsmethoden dieser Pharmaka am kranken Menschen (THER, 23). Das Prinzip, ruhigstellende Mittel im Tierversuch zu prüfen, besteht in der Registrierung einer verzögerten Reaktion der Tiere auf einen Reiz (THER, 23). Man kann den elektrischen Reiz vom mechanischen, thermischen und chemischen unterscheiden. Die einfachste Methode zur Prüfung ruhigstellender Mittel mit mechanischen Reizen entwickelte HAFNER (10). Sie beruht darauf, daß weißen Mäusen an die Schwanzwurzel eine Klammer gesetzt wird, was mit heftigen

Abwehrreaktionen beantwortet wird. Diese Abwehrreaktionen lassen unter dem Einfluß von ruhigstellenden Pharmaka nach. Den Verlauf der Narkose prüften kürzlich SCHMIDT und JAHNE-LIERSCH (22) mit dem mechanisch-traumatischen Reiz während einer Operation an Hand fortlaufender, blutiger Blutdruckmessungen. Sie erkannten, daß bei nicht genügender Narkosetiefe durch Senkung der systolischen Druckwerte und Ansteigen der diastolischen Werte eine Amplitudenverkleinerung auftritt. Gleichzeitig wird die Pulsfrequenz erhöht. Bei einer genügenden Narkosetiefe wurden diese Änderungen nicht beobachtet. Eine Methode zur Bestimmung des Schmerzschwellenreizes am Menschen durch Messung der Wärmeapplikation mit Bestrahlung auf die Haut ist von WOLFF, HARDY und GOODELL (30) ausgearbeitet und von TREFF (24) weiter untersucht worden. ANDREWS und WERKMANN (1) übertrugen diese Methode auf den Hund. Sie ließen Wärmestrahlen auf eine begrenzte Fläche des enthaarten Hunderückens einwirken. Als Reaktion bewerteten sie ein Zucken der Hautmuskeln ("twitch"). Mit einem chemischen Reiz prüfte 1922 LEBERMANN (18) den Reaktionsverlust durch Säuretropfen, die er auf die Haut auftrug.

Dem nicht elektrischen Reiz gegenüber haben die elektrischen Reize den Vorteil, daß sie genau dosierbar und in ihrer Wirkung reversibel sind und der natürlichen Erregung am ehesten entsprechen (REIN und SCHNEIDER, 20). KOLL und REFFERT (16) reizten beim Hunde die Zahnpulpa elektrisch. Dazu wurden in die Schmelz-Dentinschicht eines der oberen Eckzähne zwei Reizelektroden einzementiert. Die Drähte zu dieser Metallfüllung führten durch eine operativ angelegte Lippeafistel. Als Reizstrom dienten rhythmische Kondensatorentladungen von gemessener Spannung und konstanter Frequenz. Jede Methode zur Prüfung eines Pharmakons hat Nachteile. Trotzdem bringen Untersuchungen namentlich mit verschiedenen Methoden Kenntnisse über das untersuchte Mittel (WIRTH, 29).

III. Material und Methode

Die Versuche wurden von März 1962 bis Januar 1963 durchgeführt.

In 14 Vorversuchen und in 9 Hauptversuchen standen 8 verschiedene Hunde beiderlei Geschlechts zur Verfügung. Es waren 2 bis 7-jährige Schäferhund-Schnauzerbastarde mit einem Gewicht zwischen 20 und 30 kg.

Von den gebräuchlichen Reizarten erschien der elektrische Reiz für diese Untersuchungen am geeignetsten, weil er definierbar, abstufbar und reproduzierbar ist, und in Grenzen vom Gewebe ohne Schaden vertragen wird.

In der Vorversuchsreihe wurden Reizstärken für starke Reaktionen bestimmt. Bei einer konstant gehaltenen Zeit für eine Reizdauer von $1/10$ sec und einem konstanten Gerätwiderstand von $1\text{ k}\Omega$ zeigten bei einer Stromstärke von 3 mA alle Hunde eine eindeutige Bewegungsreaktion. Bei einer Stromstärke von 5 mA versuchten manche Hunde aufzustehen. Auf einen Reiz von 10 mA mußten die Hunde festgehalten werden, um ein Aufspringen zu verhindern. Die Reaktion der Tiere war also so stark, daß wir sie für den Ausdruck eines Schmerzempfindens hielten. In den 9 Hauptversuchen wurde dieser Reiz von $1/10$ sec und einer Stromstärke von 10 mA bei einem Gerätwiderstand von $1\text{ k}\Omega$ benutzt.

Als Elektroden wurden 20 mm breite Michelwundklammern verwendet, die in die äußere Haut eingesetzt wurden (JANITSCHKE, 12). Diese stechen mit ihren Spitzen bis in die Subcutis, also ins feuchte Gewebe und haben daher einen geringen Übergangswiderstand. In die Öse der Wundklammer wurde das Ableitkabel gesetzt. Diese bestand aus einer 1 mm starken Litze zu 18 je 0,1 mm dicken Kupferadern.

Es wurden am Hund oberhalb der Augen in symmetrischer Anordnung zwei Elektroden zur Abnahme des Elektrookulogrammes (EOG), eine Elektrode in Höhe der rechten

Scapula und eine am linken Metacarpus zur Registrierung der R-Zacke des EKG für die Aufzeichnung der Herzfrequenz und eine Erdelektrode im Nacken befestigt. Zur Reizübertragung wurden zwei Michelwundklammern als Elektroden benutzt. Mir wurde empfohlen, sie ableitfern über der Glutäenmuskulatur zu setzen. Von den Elektroden am Kopf und Nacken führten die Ableitkabel zum Registriergerät, die Ableitkabel von den Elektroden an der Glutäenmuskulatur führten zum Ausgang des Reizgerätes.

Der elektrische Reiz wurde mit dem Reizgerät "Stimulator"^{x)} gesetzt. Der Stromstoß wurde durch eine Drucktaste ausgelöst, wodurch gleichzeitig der Zeitpunkt des Reizes auf dem Registrierpapier mitgeschrieben wurde. Als Registriergerät wurde ein 8-Kanal-Elektroencephalograph^{xx)} benutzt. Beim EOG entsprachen $20 \mu V = 10 \text{ mm}$ Zeigerausschlag. Als Zeitkonstante waren für das EOG als einem langsamen Vorgang 1,0 sec und für das EKG - um bei Bewegungen eine schnelle Rückkehr der Zeiger zur Nulllinie zu haben - $1/150 \text{ sec}$ als Grenzfrequenz 15 Hz. bei einer Papiergeschwindigkeit von 30 mm/sec gewählt worden.

In jedem Versuch wurde das Tier mehrmals im pharmakologisch unbeeinflussten Zustand elektrisch gereizt. Nach Beruhigung wurden die Pharmaka unmittelbar hintereinander langsam intravenös injiziert. Nach der Injektion wurde von der 4. Minute an alle 5 Minuten ein Reiz gesetzt. Es wurde der Verlauf der pharmakologischen Wirkung 60 Minuten lang kontrolliert. Die ersten 15 Minuten nach der Injektion wurden fortlaufend mitgeschrieben. Danach wurden abwechselnd 2,5 Minuten registriert und 2,5 Minuten ausgesetzt. Der elektrische Reiz wurde jeweils in die Mitte der Registrierzeit gesetzt.

Die Versuchszeit wurde zur statistischen Berechnung in drei gleich lange Zeitgruppen von je 20 Minuten unterteilt.

x) Hersteller: Fa. Necheler - Hamburg

xx) Hersteller: Fa. Schwarzer - München

Um einerseits die Änderung der spontanen Augenbewegungen durch die Pharmaka, andererseits den Einfluß des Reizes auf die Herzfrequenz statistisch zu prüfen, wurde der Paarvergleich für jeweils gleiche Merkmalsträger angewandt. Zur Prüfung der Unterschiede galt als Prüfmaß $t = \frac{\bar{d}}{s_d} \cdot \sqrt{n}$, worin $\bar{d} = \frac{1}{n} \cdot \sum d_i$ die mittlere Differenz zwischen den Merkmalswerten und $s_d = \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \sum (d_i - \bar{d})^2}$ die dazugehörige Standardabweichung darstellen. Ergibt sich eine empirische Prüfvariable $t = \frac{\bar{d}}{s_d} \cdot \sqrt{n} \leq t_{1-p/2, n-1}$ (theoretischer Tabellenwert), so muß die Prüfhypothese auf Grund des vorliegenden Materials angenommen werden. Ist dagegen der empirisch ermittelte Wert größer als der Tabellenwert, so wird die Hypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit p abgelehnt, d.h. der Unterschied kann nicht mehr als zufällig angesehen werden, sondern muß auf die Wirkung der Pharmaka bzw. des elektrischen Reizes zurückgeführt werden (WEBER, 26).

IV. Ergebnisse

Es lag nahe, für alle Versuche einheitliche Dosen der Pharmaka zu verwenden. Das stieß aber auf die Schwierigkeit, daß individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit bestehen, weshalb man diese Mittel nach Wirkung dosiert. Im übrigen kam es bei dieser Arbeit darauf an, Tiere mit gleicher oder ähnlich starker Beeinflussung zusammenzufassen und zu vergleichen. Die Wirkung wurde während der langsamen intravenösen Injektion, wie allgemein üblich, durch das Verhalten des Tieres, Sinkenlassen des Kopfes und Relaxation, beurteilt. Die Dosis der injizierten Mittel ist aus der Tabelle 1 ersichtlich. Im allgemeinen wurde mehr Megaphen als Polamivet injiziert, um das Hecheln, das durch Polamivet oft hervorgerufen wird, zu unterdrücken.

Beim Auswerten der Versuche fiel auf, daß die respiratorische Arrhythmie, die Hunde im allgemeinen zeigen, mit zunehmender pharmakologischer Wirkung verschwand (Abb. 1 bis 3). Hunde, die in der 23. Minute nach der Injektion, kurz vor einem elektrischen Reiz, nach subjektiver Entscheidung eine arrhythmische Herzfrequenz aufwiesen oder sich nach dem Reiz stark bewegten, wurden der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" zugeordnet; dagegen wurden Hunde, bei denen vor dem Reiz in der 24. Minute die Arrhythmie nicht mehr bestand, in die Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung" zusammengefasst. Das ergab eine Gruppe von 5 Versuchen mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" und eine Gruppe von 4 Versuchen mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung".

Zur Auswertung des EOG wurden die Zeigeranschlänge verwendet. Da das EOG als langsamer Vorgang mit einer großen Zeitkonstanten geschrieben werden mußte, konnte durch Auswandern der Schreibzeiger infolge des Reizeinbruches eine Reaktion der Augenbewegungen nach dem

Reiz nicht festgestellt werden. Eine Grundlinienschwankung ohne Zeigeranschlag wurde mit 1 bewertet, eine Grundlinienschwankung mit Zeigeranschlag mit 2. Dauerte der Zeigeranschlag länger als 1 Sekunde, so wurde für jede angefangene Sekunde 1 Wert hinzugezählt (WERNER, 27). Von der 4. Minute nach der Injektion an wurde im Abstand von 10 Minuten die Augenbewegung auf diese Weise ausgewertet. In dem Diagramm der Abbildung 4 wurden die mittleren Minutenwerte der spontanen Augenbewegungen (Tab. 2 jeweils vor den elektrischen Reizen) in Abhängigkeit von der Zeit eingetragen und durch eine gerade Linie miteinander verbunden. Über Veränderungen um den Zeitpunkt der Injektion konnten keine genauen Aussagen gemacht werden (in Abb. 4 punktiert). Die Kurven stellen also den Verlauf der Stärke der Augenbewegungen im pharmakologisch unbeeinflussten und im pharmakologisch beeinflussten Zustand der beiden Gruppen dar. Die Augenbewegungen lassen gegenüber dem unbeeinflussten Zustand in beiden Gruppen nach. Es ergeben sich signifikante Unterschiede ($p=0,05$) in beiden Gruppen zwischen der unbeeinflussten Ausgangslage und den Werten nach der Injektion. Innerhalb der Zeit der pharmakologischen Wirkung sind die Mittelwerte in beiden Gruppen gegeneinander nicht signifikant verschieden ($p=0,05$).

In beiden Gruppen werden die spontanen Augenbewegungen also durch Megaphen-Polamivet wesentlich verlangsamt und bleiben dann über die beobachtete Zeit von 60 Minuten auf einem gleich niedrigen Niveau.

Bei der Herzfrequenz wurde die Änderung nach dem Reiz verwertet. Unmittelbar vor jedem Reiz wurde aus der Zahl der R-Zacken im EKG in 10 Sekunden die Minutenfrequenz errechnet. In den ersten 10 Sekunden nach dem Reiz wurden die Abstände von R-Zacke zu R-Zacke ausgemessen und die Zeit zwischen zwei R-Zacken auf die Minutenfrequenz umgerechnet. Die Frequenzwerte vor jedem Reiz waren bei den verschiedenen Tieren und zu

den verschiedenen Zeiten sehr unterschiedlich. Daher konnte die Änderung der Herzfrequenz nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden. Es wurde deshalb jeder Frequenzwert nach dem Reiz durch die Minutenfrequenz vor dem Reiz dividiert. Es wurde damit die Verschiedenheit der Frequenzen vor dem Reiz von Versuch zu Versuch bzw. von Hund zu Hund eliminiert und die Änderungen durch den Reiz direkt vergleichbar gemacht. Fanden in einer Sekunde nach dem Reiz mehrere Herzschläge statt, so wurde ein mittlerer Quotient gebildet. Der Quotient aus den Frequenzwerten nach dem Reiz und vor dem Reiz ist also größer als 1, wenn sich die Herzfrequenz als Antwort auf den Reiz beschleunigte, er ist gleich 1, wenn sich die Herzfrequenz nicht änderte, und er ist kleiner als 1, wenn sich die Herzfrequenz verlangsamte. Für die erste Sekunde nach dem Reiz im pharmakologisch unbeeinflussten Zustand konnte trotz der kleinen Zeitkonstanten kein Wert ermittelt werden, da die Kondensatoren der Wechselspannungsverstärker durch Körperbewegungen zu stark aufgeladen wurden.

Inwieweit sich die Herzfrequenz als Reaktion auf den elektrischen Reiz während der pharmakologischen Beeinflussung ändert, ist aus der Tabelle 3 (Säule b-d') und aus den Abbildungen 5 bis 7 zu ersehen.

In den Abbildungen sind auf der Abzisse die Zeit in Sekunden nach dem Reiz (o) und auf der Ordinate die Mittelwerte der Quotienten (Q) eingetragen. Der Verlauf der Kurven der Abbildungen 5 und 6 stellt also die zeitliche Änderung der Herzfrequenz als Antwort auf den Reiz dar. In der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" (Tab. 3, Säule b-d, Abb. 5) ist in allen drei Stundendritteln eine starke Beschleunigung der Herzfrequenz nach dem Reiz zu beobachten. Sie ist im zweiten und dritten Stundendrittel signifikant ($p=0,05$), im ersten vielleicht lediglich deshalb nicht, weil die Ausgangswerte stark streuen (Tab. 3, Säule b). Sowohl in dem ersten Stundendrittel als auch

im zweiten Stundendrittel ist die Frequenz nach 10 Sekunden wieder auf den Ausgangswert zurückgekehrt. Die Kurve im zweiten Stundendrittel - also die Zeit, in der im allgemeinen operiert wird - fällt immerhin am stärksten ab. Die Kurve des dritten Stundendrittels fällt dagegen im Verlauf der ersten 10 Sekunden nach dem Reiz kaum ab. Ihr Wert in der 10. Sekunde ist nur etwas niedriger (Tab. 3, Säule d: 1,33) als der Wert des zweiten Stundendrittels in der ersten Sekunde (Tab. 3, Säule c: 1,37).

Der Einfluß von Megaphen-Polamivet wird also in der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" während des zweiten und dritten Stundendrittels durch den Reiz durchbrochen. Interessant ist aber, daß die Werte im ersten und zweiten Stundendrittel 10 Sekunden nach dem Reiz wieder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind, während das im dritten Stundendrittel nicht der Fall ist. Das zeigt, daß die pharmakologische Wirkung im dritten Stundendrittel bereits stark nachgelassen hat.

In der Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung" (Tab. 3, Säule b-d; Abb. 6) steigen die Kurven nach dem Reiz nicht an ($p=0,05$). Es liegen die Abweichungen von der Grundlinie während der ganzen Beobachtungszeit im Bereich des Zufälligen. In dieser Wirkungsgruppe sind die Tiere also nach den benutzten Kriterien reaktionslos.

In Abbildung 7 sind die Werte der Säulen a, c, c' der Tabelle 3 dargestellt. Die Abbildung zeigt einen Vergleich der Reaktionen der Herzfrequenz auf den elektrischen Reiz beider pharmakologisch beeinflusster Gruppen und aller Ausgangswerte vor der Injektion von megaphen-Polamivet. Dargestellt sind nur die zweiten Stundendrittel, also die Zeit, in der operiert werden soll. Aus der Darstellung ist zu entnehmen, daß sich die Herzfrequenz nach dem Reiz im pharmakologisch unbeeinflussten Zustand und in der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" signifikant ($p=0,05$) ändert.

Dagegen besteht in der Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung" kein signifikanter Unterschied ($p=0,05$). Im unbeeinflussten Zustand ist die Herzfrequenz nach 10 Sekunden noch beträchtlich erhöht (Tab. 3, Säule a: 1,28), während sie in den pharmakologisch beeinflussten Gruppen nach 10 Sekunden wieder auf den Ausgangswert abgesunken ist.

Der Vergleich der beiden Wirkungsgruppen unter sich und mit Werten, die von den Tieren im pharmakologisch unbeeinflussten Zustand stammen, zeigt eindrucksvoll den Unterschied in der Wirkung. In der Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung" bleiben die Hunde reaktionslos, dagegen zeigt sich in der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" eine Reaktion ähnlich der im unbeeinflussten Zustand, lediglich, daß sie nach wenigen Sekunden wieder abklingt, während die Werte im pharmakologisch unbeeinflussten Zustand noch hoch bleiben.

V. Diskussion

Die von JANITSCHKE (12) beschriebene Methode zum Ableiten von Hirnströmen beim Hund mit Michelwundklammern und die von UHLIG (25) entsprechend benutzte Technik zur Aufzeichnung eines EKG wurde bei diesen Untersuchungen noch auf die elektrische Reizübertragung angewendet (WERNER, 28). Diese Technik hat gegenüber anderen elektrischen Reizmethoden den Vorteil, daß sie schnell und sicher an jedem beliebigen Körperteil angebracht werden kann.

Es wurde die Haut über der Gluäenmuskulatur gewählt, um einen Reizeinbruch über die Ableitelektroden des EOG und des EKG auf die Kondensatoren des Registriergerätes möglichst gering zu halten. Infolge der großen Zeitkonstanten, mit der das EOG als langsamer Vorgang geschrieben werden muß, waren die ersten 10 Sekunden nach dem Reiz nicht auswertbar. Da mit dem EKG nur die Herzfrequenz registriert werden sollte, konnte es mit einer kleinen Zeitkonstanten ($\tau = 1/150$ sec.) aufgezeichnet werden. Dadurch wurde gleichzeitig eine Grundlinienschwankung vermieden, so daß es möglich war, unmittelbar nach dem Reiz die R-Zacken zu bestimmen. Die Dreiteilung der Versuchszeit nach der Injektion wurde aus rechnerischen Gründen vorgenommen. Sie ermöglicht, gleich lange Zeiten statistisch auswerten zu können und miteinander zu vergleichen.

Mit der elektrischen Zahnpulpareizung von KOLL und REFFERT (16) sind einige ruhigstellende Pharmaka und ihre Antagonisten am Hund geprüft worden (5, 11, 16, 19). Der Nachteil der Koll'schen Methode besteht in der Versuchsvorbereitung, nämlich der Operation und der Tiernähtung.

Zur Prüfung der Narkose durch fortlaufende blutige Blutdruckmessungen, wie sie kürzlich SCHMIDT und JAHNE - LIERSCH beschrieben haben (22), muß dem Hund eine T-förmige Glaskanüle in die A. femoralis

eingesetzt werden. Es ist zwar eine genaue, aber umständliche Methode und dürfte in der klinischen Narkoseüberwachung schwerlich Anwendung finden. Demgegenüber stellt die in dieser Arbeit beschriebene Methode der Reizübertragung mit Michelwundklammern keine besonderen Bedingungen an die Versuchsnunde, und die Ableittechnik ermöglicht ein schnelles und sicheres Arbeiten, um eine Kontrolle über den Reaktionsverlust zu bekommen.

Soweit sich die Ergebnisse beider Untersuchungen vergleichen lassen, stimmen sie darin überein, daß sich bei nicht genügender pharmakologischer Beeinflussung eine Puls- bzw. Herzfrequenzbeschleunigung auf einen Reiz zeigt, die nach einigen Sekunden wieder auf ihren Ausgangswert absinkt, wogegen bei genügender pharmakologischer Wirkung eine solche Frequenzerhöhung nicht auftritt.

Interessanterweise lassen sich die Versuche in zwei Gruppen mit verschieden starker pharmakologischer Wirkung einteilen, ohne daß in den verabreichten Dosen erhebliche Unterschiede bestehen (Tab. 1). Die Einteilung der Versuche in die beiden Gruppen erfolgte nach dem Verschwinden der respiratorischen Arrhythmie nach der Injektion. Bei einem Hund war das nicht möglich, er hatte im pharmakologisch unbeeinflussten Zustand schon eine rhythmische Herzfrequenz. Er wurde der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" zugeordnet, weil er nach jedem Reiz starke Körperbewegungen zeigte. Bemerkenswert erscheint, daß die Ergebnisse der Änderung in den Augenbewegungen und in der Herzfrequenz mit dieser Einteilung nach dem Verschwinden der respiratorischen Arrhythmie übereinstimmen.

Der Wert der Augenbewegungen ist im unbeeinflussten Zustand in der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" größer (96) als in der Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung" (67,8) (Tab. 2, Abb. 4).

Das weist auf die Bedeutung der zentralnervösen Ausgangslage für die Wirkung der hier verwendeten Mittel hin. Ein statistisch gesicherter Nachweis hierfür ist infolge der geringen Versuchszahl in dieser Arbeit nicht möglich. Es wird angeregt, diese Frage in einer weiteren Arbeit zu klären.

VI. Zusammenfassung

Zur objektiven Erfassung der Chlorpromazin-Polamivet^{WZ}-Wirkung wurden die spontanen Augenbewegungen und die Herzfrequenz bei acht Hunden vor und nach elektrischer Reizung der Haut registriert. Der Reiz, der mit dem Reizgerät "Stimulator"^{x)} gesetzt wurde, hatte eine Stromstärke von 10 mA, bei einem Gerätwiderstand von 1 k Ω und einer Zeitkonstanten von 1/10 sec. Mit diesem Stromstoß wurden die Tiere vor der Injektion mehrmals und nach der Injektion im Verlauf einer Stunde alle 5 Minuten gereizt. Die Elektroden zur Reizübertragung bestanden aus Michelwundklammern. Sie wurden im Abstand von 5 cm in die Haut über der Glutäenmuskulatur eingesetzt. Als Registriergerät wurde ein 8-Kanal-Elektroencephalograph^{xx)} benutzt.

Die Augenbewegungen ließen sich aus dem Elektrokulogramm (EOG) auszählen, die Herzfrequenz konnte aus dem Elektrokardiogramm (EKG) errechnet werden. Um die Reaktion der Herzfrequenz auf den Reiz von den unterschiedlichen Ausgangswerten unabhängig zu machen und dadurch die Versuche untereinander vergleichen zu können, wurden die Minutenwerte der RR-Abstände nach dem Reiz durch die Minutenfrequenz vor dem Reiz dividiert.

Die Wirkung der langsam intravenös applizierten Pharmaka ließ sich während der Injektion durch das Verhalten des Tieres - Sinkenlassen des Kopfes und Relaxation - beurteilen. Die endgültige Einteilung in zwei verschiedene pharmakologische Wirkungsgruppen ließ sich anhand der respiratorischen Arrhythmie beim Auswerten der Versuche treffen. Es fiel auf, daß mit zunehmender pharmakologischer Wirkung die respiratorische Arrhythmie verschwand. Fünf Hunde, die in der 23. Minute nach der Injektion, kurz vor einem elektrischen

x) Hersteller: Fa. Netheler - Hamburg

xx) Hersteller: Fa. Schwarzer - München

Reiz, nach subjektiver Entscheidung eine arrhythmische Herzfrequenz aufwiesen, ordneten wir der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" zu, dagegen faßten wir vier Versuche, in denen vor dem Reiz in der 24. Minute die Arrhythmie nicht mehr bestand, in der Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung" zusammen.

Die Versuchsergebnisse bestätigen diese Einteilung. Megaphen-Polamivet senkt die Werte der spontanen Augenbewegungen (Abb. 4) in beiden Gruppen signifikant ($p=0,05$). Sie liegen in der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" vor und nach der Injektion auf einem höheren Niveau als in der Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung". Nach der Injektion sind die Werte der Augenbewegungen voneinander nicht signifikant verschieden ($p=0,05$). Die Herzfrequenz wird durch den Reiz in der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" wesentlich beschleunigt (Abb. 5), während in der Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung" keine Frequenzänderung zu beobachten ist (Abb. 6). Der Reiz durchbricht also in der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" den Einfluß von Megaphen-Polamivet, während in der Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung" die Tiere reaktionslos bleiben. Im pharmakologisch unbeeinflussten Zustand ist die Beschleunigung der Herzfrequenz auf den Reiz so groß, daß sie nach 10 Sekunden noch nicht wieder auf ihre Ausgangswerte abgesunken ist (Abb. 7).

Die in diesen Versuchen benutzte Ableittechnik und Reizübertragung mit Michelwundklammern kann schnell und sicher bei jedem Hund angewendet werden. So ist es im Gegensatz zur Koll'schen Zahnpulpareiz-Methode (16) nicht nötig, an den Versuchsnunden besondere Vorbereitungen zu treffen.

* SCHMIDT und JAHNE-LIERSCHE (22) haben mit einer blutigen Blutaruckmessung die Narkosetiefe während einer Opera-

tion bestimmt. Für eine klinische Narkoseüberwachung ist diese Methode umständlich.

Die Versuche der vorliegenden Arbeit lassen sich nach der respiratorischen Arrhythmie in zwei verschiedene Wirkungsgruppen einteilen, ohne daß sich die verabreichten Dosen wesentlich unterscheiden (Tab. 1). Bemerkenswert ist, daß diese Einteilung durch die Änderung der Augenbewegungen und der Herzfrequenz bestätigt wird. Der Wert der Augenbewegungen ist vor der Injektion in beiden Gruppen unterschiedlich. Das weist auf die Bedeutung der zentralnervösen Ausgangslage für die Wirkung ruhigstellender Mittel hin und läßt eine Beziehung zwischen dem pharmakologisch unbeeinflussten und dem pharmakologisch beeinflussten Zustand erkennen.

VII. Literaturverzeichnis

1. Andrews und Werkmann: zit. b. Wirth.
2. Berge, E. und Müller, H.: Narkose mit Polamidon bei Hunden.
Tierärztl. Umschau 4, 372 (1949)
3. Cerletti, A. und Taeschler, M.: Pharmakologie des vegetativen Nervensystems aus Pathophysiologie des vegetativen Nervensystems. Stuttgart 1963, 799.
4. Courvoisier, Fournel, Ducrut, Kolsky und Koetschet: zit. b. Fritsch (8)
5. Findeisen, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Dromoran-Antagonismus des Levallorphan beim Hunde. Vet. med. Diss. F.U. Berlin 1957
6. Fritsch, R.: Beitrag zur Narkosepotenzierung mit Megaphen bei Haustieren. Vet. med. Diss. München 1954
7. Fritsch, R.: Die intramuskuläre Verwendung von Megaphen und Polamivet zur Schmerzausschaltung beim Hund. Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 68, 33 (1955)
8. Fritsch, R.: Zur Betäubung unter Umgehung der intravenösen Injektion. Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 72, 423 (1959)
9. Graves, J.H.: Chlorpromazine as a preanesthetic and tranquilizing Agent in Veterinary Medicine. Vet. Med. 52, 185 (1957)
10. Hegemann, K.: Experimentelle Prüfung schmerzstillender Mittel. Dtsch. med. Wschr. 19, 731 (1929)
11. Hegemann, K.: Untersuchungen über den Polamidon-Antagonismus des Levallorphan am Hunde. Vet. med. Diss. F.U. Berlin 1957
12. Eine klinische Methode zum Ableiten von Hirnströmen beim Hunde. Vet. med. Diss. F.U. Berlin 1962

13. Kaemmerer, K.: Versuche mit Combelen an Säugetieren.
Vet. med. Nachr. Bayer, Leverkusen 71 (1958)
14. Killian, H. und Weese, H.: Die Narkose.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1954
15. Knoblauch, G. und Krause, D.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Wirkung des Polamidons beim Hund.
Tierärztl. Umschau 5, 134 (1950)
16. Koll, W. und Reffert, H.: Eine neue Methode zur Messung analgetischer Wirkungen im Tierversuch.
Arch. exper. Path. Pharmak. 190, 687 (1938)
17. Laborit, H.: Potenzierte Narkose und künstlicher Winterschlaf.
Arch. exper. Path. Pharmak. 222, 41 (1954)
18. Lebermann, F.: zit. b. Ther S. 398
19. Müller, L.F., Lettow, E. und Findeisen, K.: Levallorphan als Antagonist morphinähnlicher Verbindungen beim Hunde.
Tierärztl. Umschau 14, 66 (1959)
20. Rein, H. und Schneider, H.: Einführung in die Physiologie des Menschen.
13./14. Aufl. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960, 429
21. Schaumann, O.: Morphin und morphinähnlich wirkende Verbindungen. im Hdb. d. exper. Pharmakologie, 12. Bd., Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
22. Schmidt, V. und Jahne-Liersch, S.: Prüfung einiger Narkosearten mittels fortlaufender Blutdruckmessungen unter besonderer Berücksichtigung der Kombination mit Guajakol-Glycerinäther (GGG).
Mhefte Vet. med. 19, 41 (1964)
23. Ther, L.: Pharmakologische Methode zur Auffindung von Arzneimitteln und Giften und Analyse ihrer Wirkungsweise.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1949

24. Treff, W. u. l.:
Energetische Untersuchungen
über die bei Wärmestrahlung
auftretenden Hautschmerz-
qualitäten.
Med. Diss. F.U. Berlin 1956
25. Uhlig, K.:
Meßwerte des Elektrokardiogramms
(EKG) von Hunden.
Vet. med. Diss. F.U. Berlin 1964
26. Weber, E.:
Grundriß der biologischen
Statistik.
Verlag VEB Gustav Fischer
Jena 1961, 4. Aufl.
27. Werner, J. und
Janitschke, K. und
Hildebrandt-Nowsky, E.:
Eine fortlaufende Schlaftiefen-
messung mittels Elektroenzephalo-
u. Elektrookulographie
(EEG und EOG) beim Hund.
Zbl. Vet. med. 9, 565 (1961)
28. Werner, J.:
Persönliche Mitteilung
29. Wirth, W.:
Methoden der Analgesieprüfung
am Tier.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper.
Path., 216, 77 (1952)
30. Wolff, Hardy und
Goodell:
zit. b. Wirth.

Meg. mg/kg	Pol. mg/kg	Meg.+Pol. mg/kg	Meg.+Pol.
------------	------------	-----------------	-----------

Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung"

0,75	0,63	1,38	1 : 0,84
0,93	0,94	1,42	1 : 0,53
0,99	0,49	1,48	1 : 0,49
0,95	0,55	1,55	1 : 0,58
1,16	0,81	1,97	1 : 0,70
		<u>1,55</u>	

Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung"

0,90	0,53	1,43	1 : 0,59
0,84	0,59	1,43	1 : 0,70
0,96	0,78	1,74	1 : 0,81
1,30	0,90	2,20	1 : 0,69
		<u>1,70</u>	

Tab. 1: Die Dosierung von Megaphen-Polamivet in beiden Gruppen.

Gruppe mit pharmakologisch		
<u>Zeit</u>	<u>schwächerer</u>	<u>stärkerer</u> Wirkung
unbeeinfl.	96	67,8
- - - - -	- - - - -	- - - - - Injektion
4'	54,6	23,4
14'	45,6	17,4
24'	41,4	10,8
34'	58,2	20,4
44'	44,4	16,8
54'	50,4	47,4

Tab. 2: Mittlere Minutenwerte der spontanen Augenbewegungen vor und nach der Injektion von Megaphen-Polamivet.

Zeit
sec

Hunde beider
Gruppen pharmakologisch
unbeeinflusst

n = 9

a

0,54
1,13
1,07

Gruppe mit pharmakologisch
"stärkerer Wirkung"

ersten zweiten dritten
20 Min. 20 Min. 20 Min.

n = 4

b' c' d'

1,05 1,01 0,99
1,04 1,01 0,95
0,96 1,06 1,00

Injektion

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

1,27 1,37 1,46
1,24 1,30 1,39
1,16 1,22 1,36
1,21 1,30 1,33
1,18 1,34 1,39
1,09 1,34 1,41
1,17 1,25 1,37
1,14 1,19 1,41
1,12 1,05 1,33
1,04 1,07 1,33

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

ns

ns

s

s

ns

ns

Tab. 3:

Mittlere Quotienten (Q) aller Ausgangswerte und des jeweiligen Stundendrittels beider pharmakologischer Wirkungsgruppen. Q ist durch Teilung der Werte der RR-Abstände des EKG nach dem Reiz durch die Minutenfrequenz vor dem Reiz errechnet worden, um die Frequenzwerte von der Ausgangslage unabhängig und dadurch die Versuche vergleichbar zu machen. Außerdem sind in der Tabelle die Anzahl der Versuche (n) und die Ergebnisse der Signifikanzprüfung für $p=0,05$ eingetragen (s = signifikant, ns = nicht signifikant).

1 sec

EOG

ENG

Reiz

Atung

Abb. 1: Reaktion auf den Reiz vor der Injektion von Megaphen-Polamivet.

1. Zeile Zeitschreibung: 1 sec = 3 cm
2. Zeile EOG: Zeitkonstante 1,0 sec, Grenzfrequenz 15 Hz
3. Zeile EKG: Zeitkonstante 1/150 sec
4. Zeile: Reizmarkierung
5. Zeile: Zum Nachweis der Atmungskopplung der Arrhythmie.

Die Kurven im unteren Teil der Abbildung haben unmittelbaren Anschluß an das Ende der oberen.

Da das EOG als langsamer Vorgang mit einer großen Zeitkonstanten geschrieben werden mußte, konnte durch das Auswandern der Schreibzeiger infolge des Reizeinpralles eine Reaktion der Augenbewegungen nach dem Reiz nicht festgestellt werden.

Durch den Reiz werden starke Bewegungsreaktionen des Tieres, sichtbar an den Zeigeranschlägen in allen Kurven, hervorgerufen. Die Herzfrequenz wird stark beschleunigt; die Arrhythmie verschwindet. Nach etwa 11 Sekunden tritt die respiratorische Arrhythmie wieder auf.

sec

10.5

11.6

Reiz

Atmg

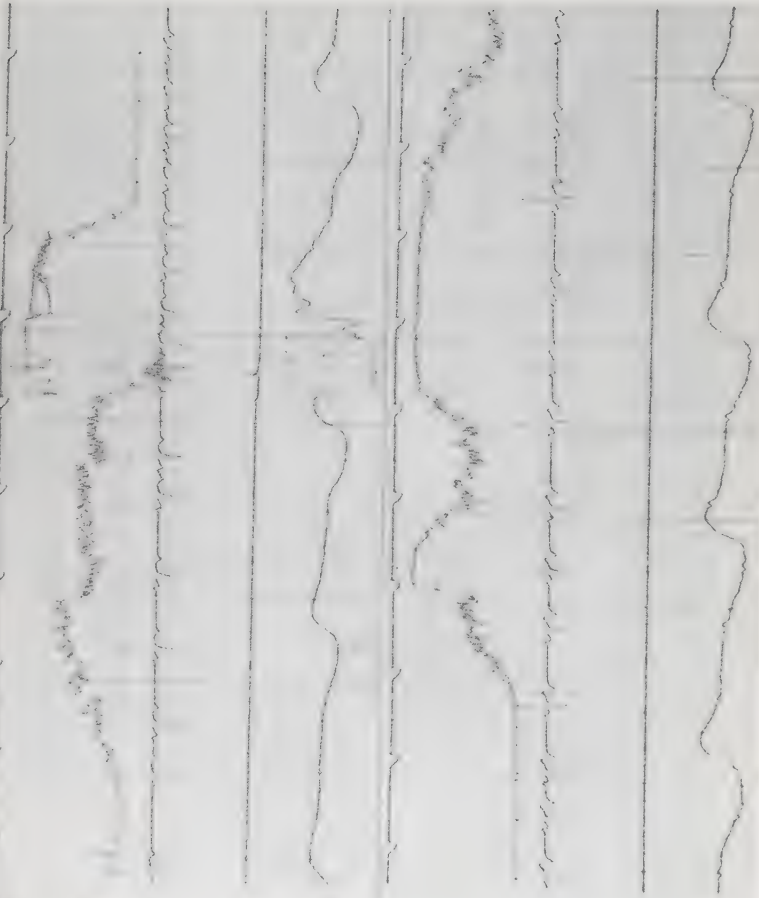


Abb. 2: Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung",

24. Minute nach der Injektion.

Technische Daten siehe Abb. 1.

Durch den Reiz wird die Herzfrequenz stark beschleunigt, die respiratorische Arrhythmie verschwindet. Hier klingt die Herzbeschleunigung und die rhythmische Schlagfolge nach etwa 3 Sekunden ab.

Nach dem Kriterium wird die Megaphen-Polamivet-Wirkung durch den Reiz durchbrochen. Der Hund ist also nicht reaktionslos, jedoch klingt die Reaktion schneller als im unbeeinflussten Zustand (Abb. 1) wieder ab.

1 sec

EOG

ERG

Reiz

Atemg

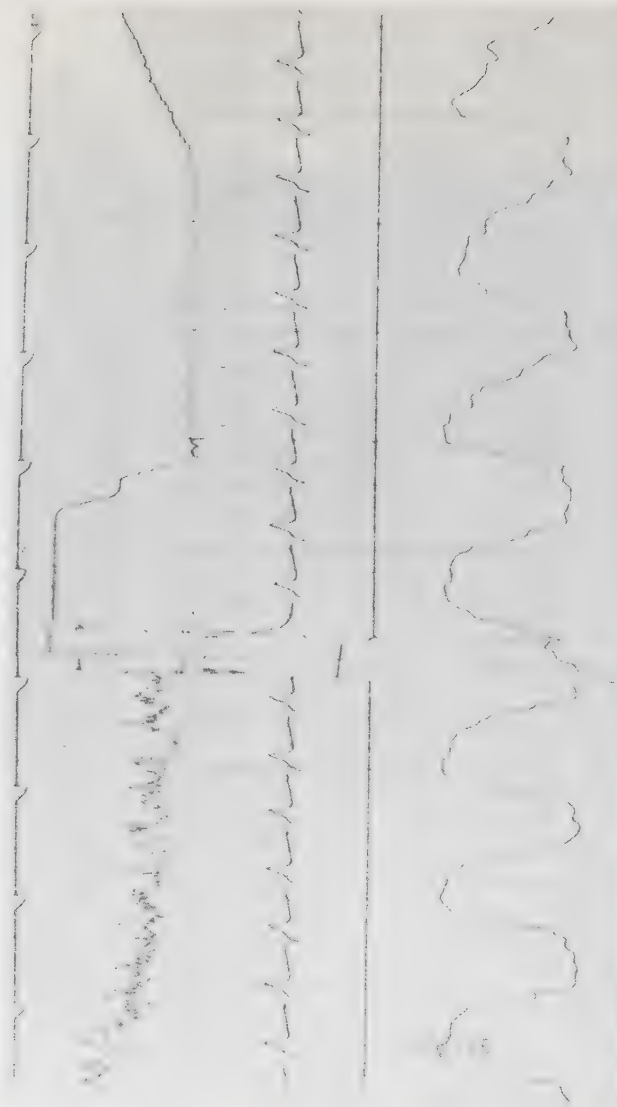


Abb. 3:

Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung",

24. Minute nach der Injektion.

Technische Daten siehe Abb. 1.

Durch die starke pharmakologische Beeinflussung besteht schon vor dem Reiz eine rhythmische Herzfrequenz. Der elektrische Reiz hat auf die Herzfrequenz keine Wirkung, der Hund ist also reaktionslos. Die Darstellung stammt aus demselben Versuch wie Abb. 1, in der durch den Reiz eine niedrige Herzfrequenz mit Arrhythmie vorübergehend durch rhythmische Beschleunigung unterbrochen wurde.

Augenbewegungen
[$\bar{x}$ /min]

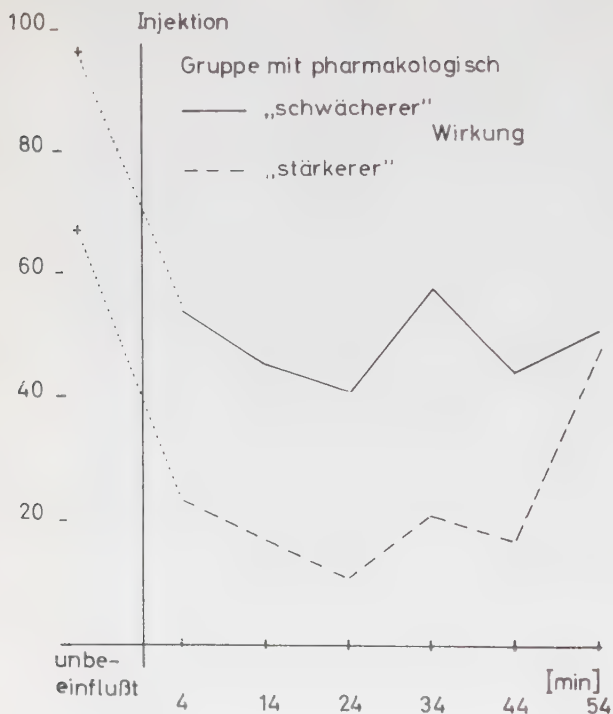


Abb. 4: Einfluß von Megaphen-Polamivet auf die spontanen Augenbewegungen beider Wirkungsgruppen (Tab. 2).

Beachte, daß in beiden Wirkungsgruppen die spontanen Augenbewegungen durch Megaphen-Polamivet signifikant verlangsamt werden ($p=0,05$). Sie bleiben über die beobachtete Zeit auf einem niedrigen Niveau. Über Veränderungen um den Zeitpunkt der Injektion (punktiert) können keine Aussagen gemacht werden.

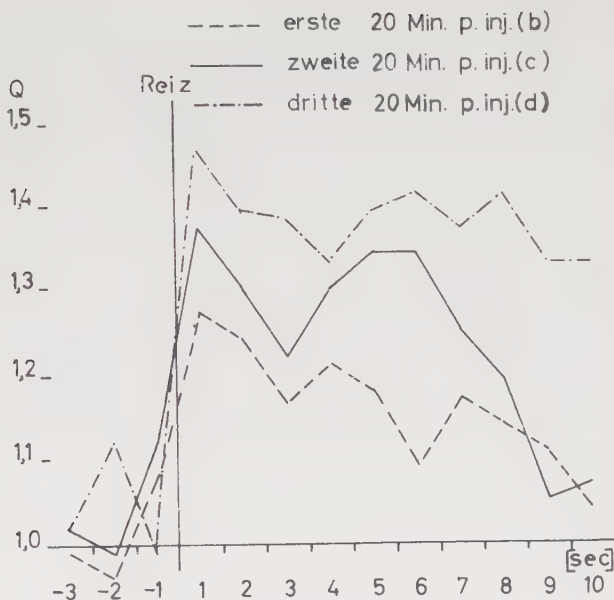


Abb. 5: Reaktion auf den Reiz, Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" (Q siehe Legende zu Tab. 3). Die drei Kurven entsprechen den drei Dritteln der beobachteten Stunde. Beachte, daß die Kurven der ersten und zweiten 20 Minuten nach 10 Sekunden auf den Ausgangswert abgesunken sind, während die Werte für die Kurve der dritten 20 Minuten nach 10 Sekunden noch hoch sind.

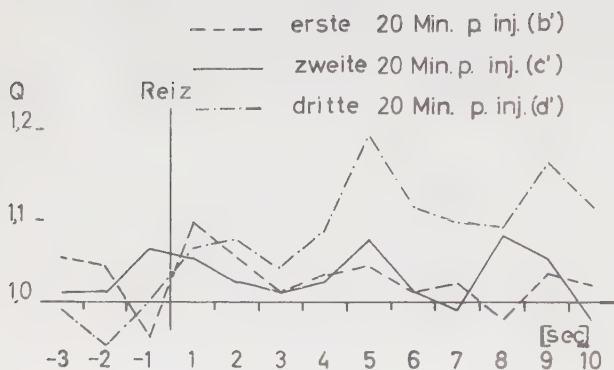


Abb. 6: Reaktion auf den Reiz, Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung." Daten siehe Abb. 5. Beachte, daß die Abweichungen der Kurven aller drei Drittel im Bereich des Zufälligen liegen. Die Tiere sind also nach den Kriterien reaktionslos.

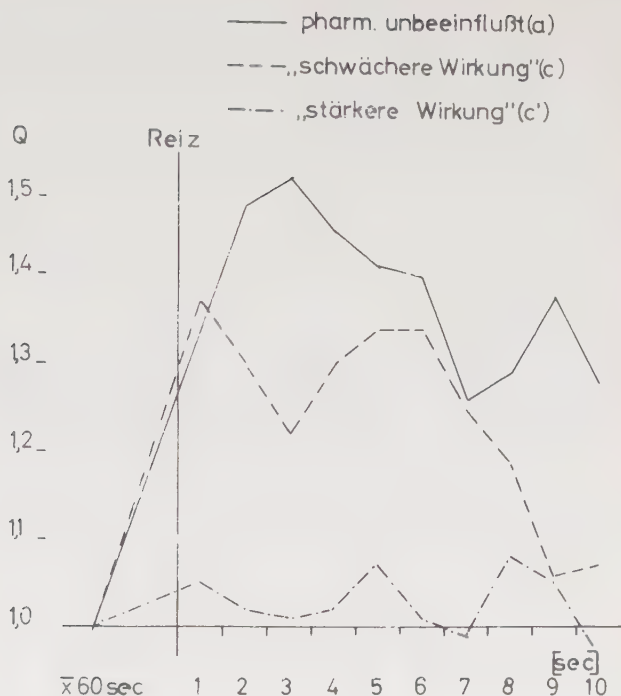


Abb. 7: Vergleich der Reaktion der Herzfrequenz in den zweiten Stundendritteln beider Wirkungsgruppen und aller Ausgangswerte im pharmakologisch unbeeinflussten Zustand.

Daten siehe Abb. 2.

Beachte, daß in der Gruppe mit pharmakologisch "stärkerer Wirkung" die Hunde reaktionslos bleiben, in der Gruppe mit pharmakologisch "schwächerer Wirkung" die Reaktion nach 10 Sekunden wieder abgeklungen ist und im pharmakologisch unbeeinflussten Zustand die Reaktion so stark ist, daß sie nach 10 Sekunden noch nicht abgesunken ist.

Herrn Prof. Dr. L. Felix Müller danke ich für die Überlassung des Themas und die Ratschläge. Ebenso danke ich Herrn Dr. J. Werner für die bereitwillige Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Fräulein Dr. A. Metallinos für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche und Herrn Dipl.-Kfm. H. Weiß für die statistischen Rechenansätze.

Die technischen Einrichtungen stellte dankenswerterweise die Deutsche Forschungsgemeinschaft zur Verfügung.

Lebenslauf

Am 22. Oktober 1936 wurde ich, Gerhard Reineke, als Sohn des Pfarrers Karl-Wilhelm Reineke und seiner Frau Elisabeth Reineke geb. Sors in Dortmund geboren. In Dortmund, Bielefeld und Amelunxen (Kreis Höxter) besuchte ich die Volksschule, in Höxter und Bielefeld das Gymnasium. In Bielefeld bestand ich 1959 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1959 begann ich an der Freien Universität Berlin das veterinärmedizinische Studium. Die tierärztliche Vorprüfung bestand ich am 10. April 1961. Nach dem ersten klinischen Semester in Berlin war ich im Wintersemester 1961/62 an der Tierärztlichen Hochschule in Wien inskribiert. Zum Sommersemester 1962 kehrte ich wieder an die Freie Universität Berlin zurück und legte dort am 30. April 1964 die tierärztliche Prüfung ab. Seit dem 19. Mai 1964 absolviere ich meine Praktikantenzeit an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin.

